

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen - Nürnberg
em. Direktor: Prof.Dr. Dr. E. Weinig

**Untersuchungen
über die Hippursäureausscheidung
im Urin beim Menschen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Wolfram Bücherl
aus München

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen - Nürnberg
em. Direktor: Prof.Dr. Dr. E. Weinig

**Untersuchungen
über die Hippursäureausscheidung
im Urin beim Menschen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Wolfram Bücherl
aus München

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. Dr. H. Pauly
Referent: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt
Korreferent: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 9. Juli 1973

Disposition

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	6
2. <u>Theoretische Vorbemerkungen über die</u> <u>Hippursäure</u>	7
2.1 <u>Komponenten</u>	7
2.1.1 <u>Glykokoll</u>	7
2.1.2 <u>Benzoessäure</u>	8
2.2 <u>Kopplung von Glycin und Benzoessäure</u>	9
2.3 <u>Syntheseort</u>	10
2.4 <u>Chemische und physikalische Eigen-</u> <u>schaften der Hippursäure</u>	11
2.5 <u>Hippursäure und Benzoylglucuronid</u>	12
2.6 <u>Quantitative Hippursäureausscheidung</u> <u>beim Menschen</u>	14
2.7 <u>Tag- Nacht-Rhythmus</u>	15
2.8 <u>Faktoren, die die Hippursäureaus-</u> <u>scheidung beeinflussen</u>	16
2.8.1 <u>Exogene Faktoren</u>	16
2.8.2 <u>Endogene Faktoren</u>	18
2.8.3 <u>Psychische Faktoren</u>	20

	Seite
3. <u>Problemstellung</u>	21
4. <u>Eigene Untersuchungen</u>	21
4.1 <u>Vorbereitung der Versuche</u>	21
4.1.1 <u>Auswahl der Versuchsperson</u>	21
4.1.2 <u>Versuchstechnik</u>	22
4.1.3 <u>Wiederfindungsversuche</u>	26
4.1.3.1 Mit Benzoessäure	26
4.1.3.2 Mit Hippursäure	28
4.1.4 <u>Wahl der Fremdsubstanz</u>	30
4.1.4.1 Chemische und physikalische Eigenschaften	31
4.1.4.2 Vorkommen	32
4.1.4.3 Aromatisierung	34
4.2 <u>Durchführung der Versuche</u>	36
4.2.1 <u>Leerversuch</u>	36
4.2.2 <u>Diät-Versuch</u>	37
4.2.3 <u>Versuch mit Chinasäure</u>	37
5.1 <u>Tabellarische und graphische Darstellung der Ergebnisse</u>	38
5.2 <u>Speiseplan zur Versuchsreihe</u>	49

	Seite
6. <u>Diskussion</u>	52
6.1 <u>Leerversuch</u>	52
6.2 <u>Diät-Versuch</u>	54
6.3 <u>Versuch mit Chinasäure</u>	55
7. <u>Zusammenfassung</u>	58
8. <u>Literaturverzeichnis</u>	60

1. Einleitung

Vor über 140 Jahren - 1829 - gelang es Liebig zum ersten Male, Hippursäure aus dem Pferdeharn zu gewinnen.

Die Bedeutung der Hippursäure für den menschlichen Organismus erkannte Ure schon 12 Jahre nach ihrer Entdeckung: Ein Kopplungsprodukt, vom Körper aus Benzoesäure und Glycin synthetisiert, mit Entgiftungsfunktion.

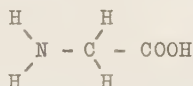
Die Ergebnisse von Tierversuchen und von Versuchen an Menschen ließen in der Folgezeit die komplexe Stellung der Hippursäure im Organismus erkennen. Ort und Vorgang der chemischen Synthese sowie individuelle Einflußgrößen auf die Ausscheidung werden diskutiert. In letzter Zeit sind Nachforschungen über den Einfluß endogener und exogener Hippursäureausscheidung, wie beispielsweise Pharmaka, in den Vordergrund gerückt.

Zu diesen aktuellen Fragen liegen, selbst wenn man sich auf Versuche beim Menschen beschränkt, eine Vielzahl teils sich widersprechender Forschungsergebnisse vor. In ihrer Gesamtheit vermitteln sie von der Hippursäureausscheidung ein Bild, das noch durch weitere Untersuchungen einer Vervollständigung bedarf.

2. Theoretische Vorbemerkungen über die Hippursäure

2.1 Die Komponenten

2.1.1 Glykokoll (Glycin)

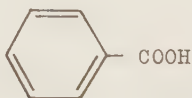


Glykokoll, welches die Organe zur Entgiftung von Benzoesäure beanspruchen, ist eine nicht essentielle Aminosäure, die in geringer Konzentration frei im Blut, in Geweben und Organen vorkommt. Sie kann vom Organismus aus Zwischenprodukten des Kohlehydratstoffwechsels und Eiweißstoffwechsels synthetisiert oder durch hydrolytische Freisetzung aus gespeicherten Proteinen gewonnen werden (STRUWE, 1953, LOWE und WILLIAMS 1965, GARFINKEL und LAJTHA 1963, FLASCHEN-TRÄGER und LEHNARTZ 1966).

Als Hauptbildungsweg wird die Umwandlung verwandter Aminosäuren wie Serin und Threonin angenommen (WEBB und Mitarb. 1966, STROHMEIER und KLINGMÜLLER 1964). Da die Leber in einer bestimmten Zeiteinheit nur begrenzte Glykokollmengen bereitstellen kann (im Mittel 2 mM/Std. und 100 g Körpergewicht), ist der Gly-

cinvorrat beschränkt (ALMQUIST 1953, STRUWE 1953, LANG 1960). Die Glykokoll-Konzentration in der Leber ist abhängig von ihrem Funktions- und Ernährungszustand.

2.1.2 Benzoessäure



Durch vegetabilische Bestandteile der Nahrung gelangt Benzoessäure wahrscheinlich über eine nicht aromatische Vorstufe, die Chinasäure, in den Organismus. Außerdem wird sie durch Speisen, die mit Benzoessäure oder Parahydroxy-benzoessäure konserviert sind, aufgenommen (DERACHE und GOURDON 1963, VAN SUMERE und Mitarb. 1969, MØLLER 1961).

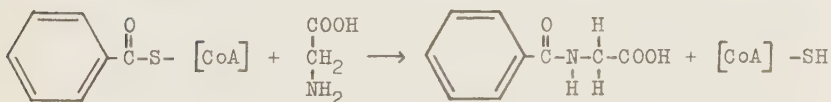
Fäulnisvorgänge im Darm (STRUWE 1953), fermentative Prozesse (VOLLGRAFF 1967) und der Eiweißstoffwechsel liefern kleinere Mengen Benzoessäure (VOLLGRAFF 1967, LANG 1960, BERNHARD und Mitarb. 1955). In höheren Dosen ist Benzoessäure toxisch, sie wird nicht gespeichert (LANG 1960), normalerweise rasch resorbiert (VOGEL und Mitarb. 1966, SCHANKER und Mitarb. 1958), eliminiert durch Konjugation mit Glykokoll und so

entgiftet als Hippursäure ausgeschieden.

Über die toxische Dosis beim Menschen werden unterschiedliche Angaben gemacht: sie liegen im Bereich von 5,7 g bis 33 g Benzoesäure (STRUWE 1953, LANG 1960, MØLLER 1961).

2.2 Kopplung von Glycin und Benzoesäure

Für die Kopplung von Glycin im Organismus, wobei eine säureamidartige Verbindung, die Hippursäure entsteht, gilt folgende Formel:



Es handelt sich dabei um einen O_2 -verbrauchenden, fermentativen Vorgang, der endotherm abläuft (STRUWE 1953, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1954). Die dafür benötigte Energie wird aus dem oxydativen Abbau der Brenztraubensäure gewonnen, in Form von ATP gebunden, gespeichert,

bei Bedarf durch Spaltung freigesetzt und kann so auf das System, welches die Kopplung vollzieht, übertragen werden (STRUWE 1953, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1956, ANONYMUS A 1968).

2.3 Syntheseort

Beim Menschen gilt es als gesichert, daß Hippursäure in der Niere synthetisiert wird - wahrscheinlich auch in der Leber (STRUWE 1953, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1966, DESPOPOULUS 1966). Wie COHEN und Mc GILVERY 1946 an Rattenversuchen zeigten, wird ausschließlich in diesen beiden Organen Glycin und para-Amino-Benzoesäure in para-Amino-Hippursäure verwandelt, wobei die Niere eine 2,5 - 3 mal größere Aktivität als die Leber aufweist. Die Beteiligung der Leber am Synthesevorgang ist ziemlich sicher - Mitochondrien werden als verantwortliche Zellstruktur angenommen (STRUWE 1953, VOLLGRAFF 1967, JOHANNSEN und Mitarb. 1962, LA DOU und Mitarb. 1962, LANG 1960). Für diesen Syntheseort spricht, daß hier auch der biologische Prozeß der Atmungskette abläuft. Er gilt als Energiespender für die Kopplung von Glycin und Benzoessäure.

Es steht fest, daß die Leber als einziges Organ die Entgiftungsprozesse unabhängig durchführt, während die Niere auf die Glykokollzufuhr durch die Leber angewiesen ist.

2.4 Chemische und physikalische Eigenschaften der Hippursäure

Die chemischen und physikalischen Eigenschaften der Hippursäure $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CO-NH-CH}_2\text{-COOH}$ lassen sich wie folgt zusammenfassen:

<u>Chemische:</u>	Molekulargewicht:	179,17
	Ionisationskonstante:	$2,3 \times 10^{-4}$
<u>Physikalische:</u>	Schmelzpunkt:	$187,5^{\circ}\text{C}$ ($189\text{-}190^{\circ}\text{C}$)
	Dichte:	$1,371$ bei 20°C , bezogen auf Wasser von 4°C
	Brechungsindex: n_D	$=1,535$ ($1,592, 1,760$)
		D= gelbe Natriumlinie $0,589$

Löslichkeit:

leichtlöslich:	in heißem Wasser
löslich:	in heißem Alkohol
wenig löslich:	in kaltem Wasser und kaltem Alkohol
unlöslich:	in Benzol, Petroläther, Schwefelkohlenstoff

in 100 ml Chloroform lösen sich	0,11 g Hippursäure
in 100 ml Äther	lösen sich 0,25 g Hippursäure
in 100 ml Wasser	lösen sich 0,35 g Hippursäure (Wassertemperatur 20° C)

Salze: Ag-, Cu-, Pb-Salze in H₂O schwer
löslich, Fe(III)-salz unlöslich

(RÖMPP 1966, RAUEN 1956, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1966, HALLMANN 1966, TEUCHY und VAN SUMERE 1969, WEISS 1970).

2.5 Hippursäure und Benzoylglucuronid

Der Organismus kann bis zu einer gewissen Grenze unphysiologisch hohe Benzoessäuremengen entgiften. (STRUWE 1953). Verschiedene Autoren berichten von 90 % bis 95 % Hippursäure-entgifteter Benzoessäure (FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1957, LA DOU und Mitarb. 1962).

1970 wiesen BRIDGES und Mitarb. durch Tracing mit C¹⁴ markierter Benzoessäure nach, daß 1 mg/kg Körpergewicht Benzoessäure in 12 Stunden zu 100 % in Hippursäure umgewandelt wird. Da diese Versuche nur an zwei Personen durchgeführt wurden, haben sie keine allgültige Aussagekraft.

Dagegen stellten BRIDGES und Mitarb. im Tierversuch fest, daß bei hohen Gaben von Benzoesäure (z.B. 50 mg/kg bei Schwein, Hund u.a.) nach 24 Stunden neben 80 % Hippursäure auch 20 % Benzoesäure-Glucuronid sowie f r e i e B e n z o e s ä u r e ausgeschieden wurden.

In Versuchen am Menschen ermittelte SCHACHTER 1957 nach Natrium-Benzoatgaben von 1 g - 10 g per os, daß die Benzoesäure-Glucuronsäure-Verbindung bei der Gesamtausscheidung einen prozentualen Anstieg von 0,4 % auf 3 % zu verzeichnen hatte.

SCHMIDT hat 1956 unter Mitwirkung von WALZ, DEISEL und BURGDORF nach therapeutischer Adalinaufnahme Harnuntersuchungen durchgeführt. Er kommt zu dem Ergebnis, daß nach Adalinverabreichung immer vermehrt Benzoesäure im Harn zu finden ist. Seinen Angaben zufolge kommt freie Benzoesäure im Urin in stark wechselnden Mengen vor.

Im Widerspruch dazu stehen die Untersuchungen von ZIENER 1971, der in frischen Harnproben keine Benzoesäure nachweisen konnte.

Folgende Verfahren wurden von ihm dabei angewandt:

- UV-Spektroskopie
- IR-Spektroskopie
- Dünnschichtchromatographie

Die Chromatographie wurde auf Woelm-F-Platten mit einem speziellen Laufmittel durchgeführt, bestehend aus

80 ml Chloroform

20 ml Cyclohexan

10 ml Eisessig (ZIENER 1971)

Mit dieser Methode ist es möglich, im Gegensatz zur Papierchromatographie, Hippursäure und Benzoessäure deutlich zu trennen:

Rf-Wert Hippursäure: 0,22

Rf-Wert Benzoessäure: 0,79

Lediglich im alten, nicht reichlich angesäuerten Harn konnte ZIENER Benzoessäure nachweisen: sie ist vermutlich das Produkt der Hippuricase, eines Enzyms, welches Hippursäure in Benzoessäure und Glycin umwandelt (FLASCHENTRÄGER 1951).

2.6. Quantitative Hippursäureausscheidung beim Menschen

Die von verschiedenen Autoren angegebenen Werte über die tägliche Hippursäureausscheidung weisen erhebliche Differenzen auf:

	<u>Tagesmittelwert</u>
BÖHMER und Mitarb. (1933)	0,1 - 1,0 g
LANG und LEHNARTZ (1953)	0,7 g
FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ (1957)	0,7 g
VAN SUMERE und Mitarb. (1969)	0,392 g
	<u>Durchschnitt</u>
CAMIEN und Mitarb. (1959)	3,3 μ M/ml
PAGNOTTO und LIEBERMAN (1967)	0,8 g/l
IKEDA und OHTSUJI (1969)	♂ 301 mg/l
	♀ 398 mg/l

Ziemlich einheitlich hingegen sind die Angaben über die Maximalausscheidung unter normalen physiologischen Verhältnissen:

Maximalausscheidung (physiolog.): 1 g/die

Als maximal mögliche Hippursäureausscheidung unter unphysiologischen Bedingungen wird der Wert von 1 g je Stunde angegeben (SCHACHTER 1957).

2.7 "Tag- und Nachtrhythmus"

Über einen "Wach-Schlaf-Rhythmus", der vielleicht in einer bestimmten Korrelation zur ausgeschiedenen Hippursäuremenge steht, liegen keine Angaben vor.

Es gibt nur wenige Angaben über ein alternierendes Detoxikationsvermögen von Leber und Niere im Sinne eines "Tag-Nacht-Rhythmus", was sich in unterschiedlichen Hippursäurewerten widerspiegeln könnte.

1950 beschrieb GEORGI einen 24-stündigen Rhythmus der Entgiftungsfähigkeit, wobei zwischen 23 Uhr und 3 Uhr die Hippursäureausscheidung erniedrigt war. Er stellte bei klinisch gesunden Menschen signifikante Unterschiede zwischen Tages- und Nachtwerten fest: Ein "Funktionsrhythmus des Entgiftungsvermögens", dessen Auftreten bis heute noch nicht geklärt werden konnte.

2.8 Faktoren, welche die Hippursäureausscheidung beeinflussen

2.8.1 Exogene Faktoren

Hierbei nehmen die Nahrungsmittel die entscheidende Stellung ein.

Man unterscheidet hier danach, ob bei ihnen der Vorläufer für die Hippursäurevermehrung bekannt oder unbekannt ist. Jede dieser beiden Gruppen läßt sich wieder danach unterteilen, ob sie beim Abbau im Stoffwechsel Benzoessäure oder Glycin liefert. Chinasäure, die in vielen pflanzlichen Nahrungsmitteln enthalten ist, wird als Hauptursache für eine erhöhte Hippursäureausscheidung angesehen. Durch Aromatisierung und Dehydrierung wird sie in Benzoessäure umgewandelt; diese wiederum wird nach erfolgter Kopplung mit Glycin als Hippursäure ausgeschieden (BERNHARD und Mitarb. 1955).

Die Aromatisierung der Chinasäure soll von Darmbakterien vollzogen werden (BODEL und Mitarb. 1959, WILLIAMS 1959, BRIDGES und Mitarb. 1970).

1960 wiesen COTRAN und Mitarb. nach, daß Darmbakterien am Umwandlungsprozeß der Chinasäure beteiligt sind: durch Neomycingaben, die eine Vermehrung der Darmbakterien bei der Versuchsperson unmöglich machten, fiel der durch Chinasäuregaben zuvor erzielte Hippursäurespiegel rapide auf das Niveau des Kontrollwertes (Leerversuch ohne Chinasäure) oder noch tiefer ab, obwohl weiter Chinasäure eingenommen wurde.

Andere exogene Benzoessäurelieferanten sind aromatische

Bestandteile aus Gemüse.

Die Aufnahme von glycinreichen Proteinen, Elastin und Gelatine forciert ebenfalls die Hippursäuresynthese.

Pharmaka können organische Stoffwechselvorgänge beeinflussen - ob und in welchem Ausmaß sie Einfluß auf die Hippursäuresynthese bzw. -ausscheidung haben, ist noch nicht vollständig geklärt.

Verschiedene Autoren (LA DOU und Mitarb. 1962, JOHANNSEN und Mitarb. 1962, VOLLGRAFF 1967 u.a.) fordern bei der Durchführung des Quick-Tests vor Testbeginn ein mehrtägiges medikamentenfreies Intervall. Sie vermuten erhebliche Einflüsse von dieser Seite, die sich nicht nur auf die allgemein bekannte Wirkung von Salicylsäurepräparaten (Hippursäure-bildende !) beschränken.

2.8.2 Endogene Faktoren

Außer den aufgeführten exogenen Faktoren können auch endogene Faktoren zu Funktionsstörungen im menschlichen Organismus und somit zu Veränderungen bei der Hippursäureausscheidung führen. Dazu gehören Stoffwechselerkrankungen, Parenchymschäden, Resorptionsstörungen, sowie Allgemeinerkrankungen, die direkt

und indirekt auf Leber und Niere einwirken und somit auf die Hippursäureausscheidung einen Einfluß haben.

Veränderte Hippursäurewerte im Urin können bei fast allen Formen von Erkrankungen auftreten, zu denen Leber und Niere in Beziehung stehen, denn diese beiden Organe sind bekanntlich für die Mobilisation des Glykokolls, für die Paarung und die Synthese verantwortlich.

Daher ist es auch verständlich, daß bei einer Versuchsperson, die die "normalen" Hippursäurewerte ermitteln soll, diese Faktoren vollständig ausgeschaltet sein müssen, da sonst falsche Untersuchungsergebnisse erzielt werden. Insbesondere darf ein Proband folgende Krankheiten nicht aufweisen:

Leber- und Nierenschäden	(STRUWE 1953, FLASCHEN- TRÄGER und LEHNARTZ 1957 und 1966, JOHANN- SEN und Mitarb. 1962)
Anämie (speziell: perniziöse Anämie	(STRUWE 1953)
lipophile Dystrophie	(STRUWE 1953)
Hyperthyreodismus	(STRUWE 1953, FLASCHEN- TRÄGER und LEHNARTZ 1956, VAN SUMERE und Mitarb. 1969)

multiple Sklerose	(VOLLGRAFF 1967)
Schizophrenie	(GEORGI 1950, STRUWE 1953)

2.8.3 Psychische Faktoren

Außer den eben angeführten Faktoren, die die "normalen" Hippursäurewerte bei einer Versuchsperson beeinflussen können, ist es auch möglich, daß psychische Faktoren dabei eine Rolle spielen und somit die Hippursäureausscheidung verändern können.

PERSKY und Mitarb. (1950) konnten anhand von Versuchsergebnissen nachweisen, daß beträchtliche Unterschiede in der ausgeschiedenen Hippursäuremenge zwischen ängstlichen und nicht ängstlichen Versuchspersonen bestehen. Grundsätzlich konnte aufgezeigt werden, daß bei furchtsamen Personen die Hippursäuremengen im Urin höhere Werte gegenüber weniger ängstlichen erreichten (LA DOU und Mitarb. 1962, GEORGI 1950).

3. Problemstellung

Die vorliegende Arbeit hat es sich zur Aufgabe gemacht, zunächst Normalwerte der Hippursäureausscheidung bei der Versuchsperson über einen Zeitraum von 18 Tagen zu bestimmen.

In einer zweiten Versuchsreihe ermittelt sie den Einfluß einer Fremdschubstanz - in diesem Falle reine Chinasäure - auf die Ausscheidung der Hippursäure bei derselben Versuchsperson.

Ferner soll eruiert werden, ob ein "Wach-Schlaf-Rhythmus" bzw. ein "Tag-Nacht-Rhythmus" für die ausgeschiedene Hippursäuremenge besteht.

4. Eigene Untersuchungen

4.1 Vorbereitung der Versuche

4.1.1 Auswahl der Versuchsperson

Bei den Eigenuntersuchungen müssen die oben angeführten endogenen Faktoren, welche auf die Hippursäuresynthese oder -ausscheidung in irgendeiner Weise Einfluß haben, ausgeschaltet werden.

Der Proband muß folglich klinisch gesund sein. Ferner darf die Versuchsperson nicht leicht erregbar sein: starke psychische Erregung stimuliert die Hippursäureproduktion, sodaß die Hippursäuremenge im Urin bei furchtsamen Personen grundsätzlich höher ist, als bei weniger ängstlichen (LA DOU und Mitarb. 1962, GEORGI 1950).

Der Autor (Alter: 26 Jahre, Körpergewicht: 69 kg, Größe: 176 cm) erfüllte diese Bedingungen.

4.1.2 Versuchstechnik

Folgende Arbeitsgänge mußten vollzogen werden:

Frischer Urin wird s o f o r t mit 20 %iger Weinsäure auf pH 2-3 angesäuert und gekühlt, um die Hippuricase auszuschalten (FLASCHENTRÄGER 1951).

25 ml jeder gekühlten Harnportion werden dreimal mit je 50 ml Äther ausgeschüttelt. Dieser Ätherextrakt, mit 2-3 Teelöffel Natriumsulfat entwässert, wird filtriert und im Wasserbad vorsichtig abgedampft, bis ein rötlich-brauner Extrakt am Boden des zum Verdampfen verwendeten Gefäßes übrig bleibt.

Nach Abkühlung dieses Gefäßes wird der am Boden zurückgebliebene Extraktückstand in 1 ml Alkohol gelöst. Von dieser Lösung werden 0,04 ml auf eine Kieselgelplatte aufgetragen (DC-Ferti platte Woelm-Kieselgel F 254/366 der Firma M. Woelm, 344 Eschwege). Anschließend wird das aufgetragene Stoffgemisch mit einem handelsüblichen Haartrockner eingetrocknet. Die Platte wird in ein Laufmittelgemisch, bestehend aus 80 ml Chloroform, 20 ml Cyclohexan und 10 ml Eisessig (ZIENER 1971) gestellt. Nach etwa 90-120 Minuten hat die Laufmittelfront eine Strecke von 15 cm auf der Kieselgelplatte zurückgelegt, wobei das am unteren Rand aufgetragene Stoffgemisch in seine einzelnen Bestandteile getrennt wurde, die nach der Entwicklung der Platte als voneinander getrennte Flecken unter UV-Licht sichtbar gemacht werden können.

Das Verhältnis der Wanderungsstrecke der Substanz vom Ausgangspunkt zur Wanderungsstrecke der Lösungsmittelfront bezeichnet man als Rf-Wert. Er hängt von verschiedenen Variablen, wie Temperatur, Zusammensetzung der stationären Phase (Kieselgel) und der beweglichen Phase (Lösungsmittel) ab.

Um unter UV-Licht die Hippursäure und eventuell vorhandene Benzoessäure eindeutig identifizieren zu kön-

nen, wurde vor dem Einstellen der Platte in das Laufmittel neben dem zu untersuchenden Stoffgemisch je ein Tropfen reine, in Alkohol gelöste Hippursäure bzw. Benzoesäure aufgetragen, die ebenfalls wie das Stoffgemisch bzw. die einzelnen Substanzen auf der Kieselgelplatte nach oben wanderte. Die Rf-Werte der Reinsubstanzen wurden zur Identifizierung der Hippursäure, bzw. der Benzoesäure aus dem Stoffgemisch herangezogen. Sodann erfolgte das Markieren der Absorptionsflecken unter dem UV-Licht, das Abkratzen und Lösen der Substanz in 5 ml Boratpuffer (pH 9,82). Nach 15 Minuten Stehenlassen wurde die Lösung bei 1200 U/min 5 Minuten lang zentrifugiert.

1. Messung:

Von der klaren, überstehenden Flüssigkeit wird mit einer Pipette vorsichtig 1 ml entnommen und in eine Quarz-Küvette gegeben, in eine zweite zum Vergleich Boratpufferlösung (pH 9,82). Beide Küvetten werden für die Quantitätsmessung in einen selbstregistrierenden UV-Spektrographen gestellt. Sodann läßt man das Gerät einen Wellenbereich von 360-220 nm durchlaufen, um die vollständige Aufzeichnung der charakteristischen Hippursäurekurve zu erhalten:

Maximum bei 225 nm

Minimum bei 212 nm

Die quantitative Auswertung erfolgte aufgrund der Extinktion in Boratpufferlösung anhand einer entsprechenden Eichkurve.

2. Messung:

Man versetzt die in der Quarz-Küvette befindliche, zu messende Boratpuffer-Hippursäure (bzw. Benzoessäure)-Lösung mit zwei kleinen Tropfen konzentrierter NaOH, schüttelt gut durch und wartet, bis die leicht getrübbte Flüssigkeit klar geworden ist (pH 14). Danach wird die Extinktionsmessung im gleichen Wellenlängenbereich wiederholt:

Schulter bei 227 nm

3. Messung:

Nach Zugabe von 5-6 Tropfen konz. H_2SO_4 zu der Flüssigkeit (pH 1-2) erfolgt erneut die Extinktionsmessung wie unter 1. Die Kurve muß dann folgendes Bild ergeben:

Maximum bei 227 nm

Minimum bei 210 nm

4.1.3 Wiederfindungsversuche

Um die Brauchbarkeit und die Genauigkeit des beschriebenen Verfahrens zu testen, wurden Wiederfindungsversuche mit Benzoessäure und mit Hippursäure durchgeführt. Hierbei wurden vorher genau bestimmte Mengen der beiden Säuren zu jeweils 25 ml Urin (angesäuert mit 20 %iger Weinsäure) dazugegeben und die Messungen nach der unter 4.1.2 beschriebenen Versuchstechnik durchgeführt.

4.1.3.1 Wiederfindungsversuche mit Benzoessäure

Die Versuchstechnik war dieselbe wie oben beschrieben. Nur wurden zu je 25 ml Urin vor dem dreimaligen Ausschütteln mit je 50 ml Äther noch 2500 µg, 2000 µg, 1500 µg, 1000 µg, 500 µg Benzoessäure dazugegeben. Da Benzoessäure gegenüber Hippursäure auf der Kieselgelplatte schneller nach oben wanderte, nahmen wir die Platte bereits nach 25-30 Minuten aus der Küvette. Die fertig entwickelte Platte wird unter UV-Licht gelegt, um die Absorptionsflecken der, dem Urin zugesetzten Benzoessäure und der zu seiner Identifizierung mitgelaufenen, reinen, in Alkohol gelösten Benzoessäure zu erkennen.

Die weiteren Arbeitsgänge entsprechen wiederum der oben beschriebenen Versuchstechnik, einschließlich der quantitativen Auswertung im UV-Spektrophotometer:

in Boratpuffer: Maximum bei 221 nm
Minimum bei 211 nm

in H_2SO_4 : Maximum bei 229 nm
Minimum bei 210 nm

Folgende Tabelle zeigt welche Ergebnisse bei den Wiederfindungsversuchen mit Benzoesäure erzielt wurden:

Tabelle 1: Wiederfindungsversuche mit Benzoesäure

Zu 25 ml Urin gegeb. Menge Benzoesäure (μg)	Extink- tion der BP-Kurve $\left[\begin{matrix} \lambda_{max} \\ \times 100 \end{matrix} \right]$	Ver- dün- nungs- faktor	Benzoe- säure ($\mu g/ml$)	wiedergef. Menge Ben- zoessäure (μg)	wiedergef. Menge Ben- zoessäure (%)
2500	79	7,5	10,6875	20004,4	80,1
2500	91	7,5	12,1875	2285,2	91,4
2000	58,5	7,5	8,0625	1511,7	75,6
2000	55,5	8	7,5675	1513,5	75,7
1500	91	4	12,1875	1218,7	81,2
1500	47	7	6,3125	1104,8	73,6
1500	67	5	9,125	1140,6	76,04
1000	41	5	5,3125	664,1	66,4
1000	45	5	6,000	750,0	75,0
1000	37	4	4,625	562,5	56,25
500	35	4	4,3125	431,2	86,2
500	65	2	8,875	443,7	88,6

Ergebnis: Im Mittel wurden 76,9 % der zugesetzten Benzoessäure wiedergefunden.

Weitere Versuchsreihen ergaben, daß mit dem UV-Spektrographen die Nachweisgrenze von Benzoessäure bei einem Grenzwert von $6,7 \mu\text{g/ml}$ liegt. Niedrigere Werte lassen keine charakteristische Benzoessäurekurve mehr erkennen, obwohl auf der Woelm-F-Kieselgelplatte unter UV-Licht noch etwa $1 \mu\text{g}$ Benzoessäure durch Fluoreszenzlöschung zu identifizieren waren.

4.1.3.2 Wiederfindungsversuche mit Hippursäure

Auch hier hielten wir uns an die unter 4.1.2 beschriebene Versuchstechnik, nahmen jedoch von denselben Urinproben, die inzwischen im Kühlschrank kühl gestellt waren, nochmals 25 ml und gaben dazu 50 % der für 25 ml dieser Urinprobe ermittelten Hippursäuremenge zusätzlich dazu. Dann erfolgte die weitere Aufbereitung nach der obigen Methode. Bei der Berechnung hätte nun ein um 50 % höherer Hippursäurewert gefunden werden müssen, als er ohne zusätzliche Hippursäuremenge ermittelt worden war.

Tabelle 2: Wiederfindungsversuche mit Hippursäure

in 25 ml Urin ent- haltene Menge Hippur- säure (μg)	zugegeb. Menge Hippur- säure (1/2 von Spalte 1) (μg)	Ex- tink- tion d. BP- Kurve $\left[\frac{\lambda \text{ max}}{x 100} \right]$	Ver- dün- nung	Hip- pur- säure ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	wieder- gefund. Menge Hippur- säure ($\mu\text{g}/25\text{ml}$)	Aus- beute an Hippur- säure (μg)	gefund. Menge zugegeb. Hippur- säure (%)
26400	13000	92	80,5	18,7	37634	11234	86,4
24500	12000	94,5	70	19,2	33600	9100	75,8
9055	5000	69	38,5	14	13470	4415	88,3
15425	7500	88	49	17,9	21920	6495	86,6
14020	7000	78	49	15,9	19390	5370	76,7
7810	4000	73	28	14,8	10360	2550	63,7
13680	7000	85	45	17,3	19460	5780	82,5
13345	6500	85,5	42,5	17,4	18437	5092	78,3
19420	8500	89	55	18,1	24887	5467	65,2
20350	10000	98,5	55	20,0	27500	7150	71,5
21030	10500	75,5	75	15,3	28680	7650	72,8
18920	9500	77	70	15,7	27425	8505	89,5

Ergebnis: Im Mittel wurden 78,1 % der hinzugefügten
Hippursäuremenge wiedergefunden

4.1.4 Wahl der Fremdsubstanz

Chinasäure

Die linksdrehende Chinasäure, L-Chinasäure, gewöhnlich schlechthin Chinasäure genannt, wurde bereits 1790 erstmals von F. Ch. Homann aus Chinarinde isoliert und hat daher ihren Namen.

Seither wurde die Chinasäure aus eine Reihe weiterer Pflanzen isoliert und ist Bestandteil vieler Nahrungsmittel.

Der Extrakt aus Chinarinde (cortex chinae) ist neben anderen aromatischen Drogen in einigen Bittermitteln enthalten. Diese Amara bzw. Stomachica finden bei Appetitlosigkeit, vegetativen Dystonien, nervösen Magenstörungen und grippösen Infekten Anwendung und sind unter den Namen Caliton^R (Dung, Freiburg), Chinalecit^R (Nattermann, Köln) und China-Nervisal^R (Lappe, Bensheim) im Handel (HELLWIG 1961, GEHE 1960).

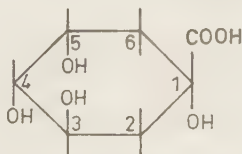
Chinasaurer Harnstoff ist in Urol^R (Dr. Schütz und Co., Bonn) chinasaures Lithium in Urosin^R (Ver. Chininfabriken Zimmer u. Co., Mannheim), chinasaures Piperazin in Sidonal^R, das Chinasäureanhydrid in Neu-Sidonal^R (Boehden u. Co., Berlin) enthalten. Diese Medikamente finden als

Antiarthritika und Uricosurica Anwendung bei Gicht, Harn-
grieß und harnsaurer Diathese (IPPEN 1968, GEHE 1933),
sind jedoch nicht mehr im Handel, bzw. ihre Herstellung
wurde inzwischen eingestellt (GEHE 1960).

4.1.4.1 Chemische und physikalische Eigenschaften

Summenformel: $C_7H_{12}O_6 = (HO)_4C_6H_7 \cdot COOH$

Strukturformel:



Systemat. Name: 1,3,4,5-Tetrahydroxy-cyclo-hexan-
carbonsäure

Molekulargewicht: 192,16

Schmelzpunkt: F = 161 - 162° C

Kristalle: sauer schmeckende, monokline,
kleine Prismen, triboluminescent

Dichte: 1,637 (bezogen auf Wasser 9° C)

Opt. Aktivität: $[\alpha]_D^{20} = 42^\circ \text{ bis } -44^\circ \text{ C (Wasser)}$

Löslichkeit: leichtlöslich in Wasser und Eisessig,
Wärmetönung beim Lösen in Wasser

1 Teil löslich in 50 Tln. 95 %igem Alkohol
31 Tln. 90 %igem Alkohol
14 Tln. 80 %igem Alkohol
6,6 Tln. 60 %igem Alkohol bei 14°C

Fast unlöslich in Petroläther, Benzol und Äther

Elektr. Dissoziationskonst.:

$$k = 2,77 \times 10^{-4} \text{ bei } 14^{\circ} \text{ C}$$

Bezugsquellen: Merck, Schuchardt

Literatur: BEILSTEIN 1927, 1932, 1949, 1971,
RAUEN 1956, KARRER 1958, FLASCHEN-
TRÄGER und LEHNARTZ 1966, RÖMPF
1966

4.1.4.2 Vorkommen

Die Chinasäure ist eine im Pflanzenbereich weit verbreitete Säure und kommt im Obst und in verschiedenen Gemüsen vor (ADAMSON und Mitarb. 1970).

Hauptlieferanten für die Chinasäure sind:

(Back-)Pflaumen	(STRUWE 1953, ASATOOR 1965, PAGNOTTO und LIEBERMAN 1967)
Kaffee	(TOMPSETT 1961, ASATOOR 1965, RÖMPP 1966, PAGNOTTO und LIEBERMAN 1967, ADAMSON und Mitarb. 1970)
Preißeelbeeren	(BODEL und Mitarb. 1959, RÖMPP 1966, PAGNOTTO und LIEBERMAN 1967)
Brombeeren	(RÖMPP 1966)
Stachelbeeren	(RÖMPP 1966)
Zuckerrüben	(ASATOOR 1965, RÖMPP 1966)
Äpfel	(BODEL und Mitarb. 1959, ASATOOR 1965)
Birnen	(BODEL und Mitarb. 1959, ASATOOR 1965)
Pfirsiche	(BODEL und Mitarb. 1959, ADAMSON und Mitarb. 1970)
Aprikosen	(BODEL und Mitarb. 1959)

Außerdem wurde Chinasäure noch aus weiteren Pflanzen isoliert:

Nadeln der Lärche, Ceder und Fichte, aus Blättern der Bärentraube, Tabakblättern, Moosbeeren, Wiesenheu (zu 0,6 %), Angelikawurzel, aus Teeblättern ein Galloyl-ester, Theogallin genannt (KARRER 1958, BEILSTEIN 1927, 1932, 1949, 1971).

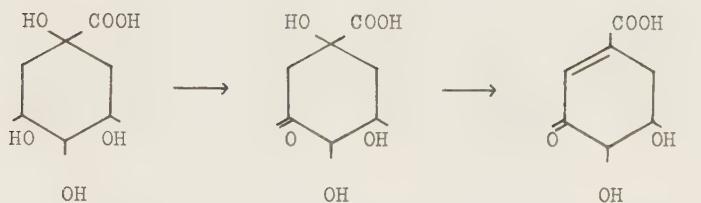
4.1.4.3 Aromatisierung

Für eine Aromatisierung der Chinasäure im menschlichen Organismus konnten BEER, DICKENS und PEARSON (1951) den Beweis erbringen. Durch Aromatisierung und Dehydrierung wird Chinasäure in Benzoessäure umgewandelt und nach erfolgter Kopplung mit Glycin als Hippursäure ausgeschieden (BERNHARD, VUILLEMIER, BRUBACHER 1955).

Für die Aromatisierung im menschlichen Organismus kommen Darmbakterien in Betracht (BODEL und Mitarb. 1959, ADAMSON und Mitarb. 1970, COTRAN und Mitarb. 1960, ASATOOR und Mitarb. 1965).

Noch nicht geklärt ist bisher, ob auch menschliches Gewebe in der Lage ist, die Aromatisierung und Dehydrierung durchzuführen. Genaue Untersuchungen über den Ort der Aromatisierung und die noch unbekannten Metaboliten stehen noch aus.

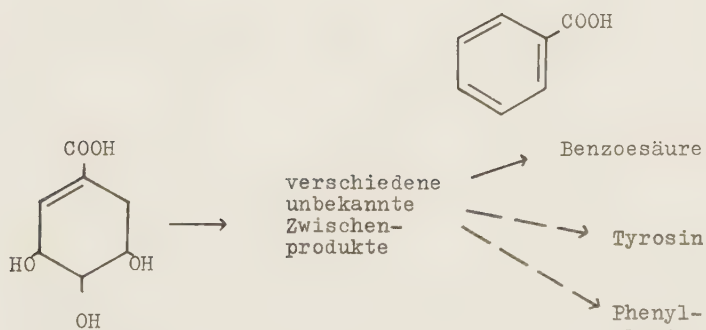
Folgender Reaktionsweg wird vermutet:



Chinasäure

5-Dehydro-
Chinasäure

5-Dehydro-
Shikimisäure



Shikimisäure

(WILLIAMS 1959, ADAMSON und Mitarb. 1970)

4.2 Durchführung der Versuche

4.2.1 Leerversuch

Der Leerversuch wurde durchgeführt, um die folgenden individuellen "Normalwerte" der Hippursäureausscheidung bei der Versuchsperson festzustellen:

Hippursäuremenge in mg je Portion Urin

Hippursäuremenge in mg% je Portion Urin

Hippursäuremenge in mg je Tag

Der Leerversuch erstreckte sich über einen Zeitraum von 18 Tagen, wobei folgende Bedingungen auferlegt waren:

Vor Versuchsbeginn ein achttägiges medikamentenfreies Intervall.

Ernährung durch Normalkost. In einem "Speiseplan" (siehe unter 5.2.) wurden Datum, Uhrzeit, Menge und Art der Speisen und Getränke festgehalten.

Sofortige Bearbeitung des Harns - in Ausnahmefällen Kühlung bis zur Untersuchung.

Keine Medikamenteneinnahme während des Leerversuchs.

4.2.2 "Diät"-Versuch

In einer 18 Tage dauernden Versuchsreihe sollte eruiert werden, in welchem Maße "Diätkost" die Hippursäureausscheidung bei derselben Versuchsperson beeinflusst, bis zu welchem Minimalwert die Hippursäureausscheidung gesenkt werden kann.

Die Bedingungen waren mit denen im Leerversuch identisch. Lediglich der Zeitraum war um drei Tage länger angesetzt, und statt der Normalkost "Diätkost" verabreicht.

Die Diätkost durfte keine chinasäurehaltigen Kostbestandteile enthalten: also keine Gemüse, kein Obst, Konfitüre, Fruchtsäfte, Bohnenkaffee, Alkohol, Tee, Tabak und Zigaretten, konservierte Lebensmittel.

4.2.3 Versuch mit Chinasäure

In dem 8 Tage durchgeführten Versuch, in welchem weiterhin Diätkost eingenommen wurde, sollte ermittelt werden:

1. ob Benzoesäure bei allen Versuchen zu finden ist, und
2. ob und in welchem Umfang Chinasäure die Hippursäureausscheidung beeinflusst.

Am 29. Februar 1972 wurden um 10.15 Uhr 500 mg reine Chinasäure in einer Gelatine kapsel eingenommen (Chinasäure von Merck, LAB Art 218). (Gelatine kapsel, vorbereitet von Herrn Apotheker Schütz, wofür ihm an dieser Stelle gedankt sei).

5.1. Graphische und tabellarische Darstellung der
 Ergebnisse

In den folgenden drei Tabellen sind alle gemessenen und errechneten Ergebnisse zusammengestellt, die beim Leer- versuch unter Diätbedingungen ohne Einnahme der Fremd- substanz Chinasäure und beim Versuch mit Chinasäure er- mittelt wurden.

Tabelle 3: Leerversuch

Nr.d. Urin- probe	Extink- tion der BP-Kurve [λ max x 100]	Ver- dün- nungs- faktor	Hippur- säure [μ g/ml]	Urin- menge [ml]	Hippursäure je Urinprobe [mg%] [mg] ges.			Tages- menge Hippur- säure [mg]
15 II	96	25	19,5	520	48,75	253,5		423,65
16 I	62	50	12,6	205	83,0	170,15		
16 II	53,5	40	10,85	460	43,6	200,6		427,4
17 I	71	75	14,4	210	108,0	226,8		
17,2	55	55	11,2	340	60,6	206,04		386,72
18 I	36	75	7,3	330	54,75	180,68		
18 II	72	25	14,6	485	36,5	176,33		282,17
19 I	82,5	35	16,8	180	58,8	105,84		
19 II	84	72,5	17,1	380	123,98	471,12		672,38
20 I	79	62,5	16,1	200	100,63	201,26		
20 II	71	35	14,4	355	50,4	178,92		353,28
21 I	91	65	18,5	145	120,25	174,36		
21 II	79	45	16,1	380	72,45	275,31		421,56
21 III	96	60	19,5	170	117,0	198,9		
22 I	87	45	17,7	185	79,65	147,35		
22 II	84	32,5	17,1	485	55,58	100,04		401,76
22 III	89,5	35	18,2	180	63,7	114,66		
23 I	98	40	19,9	235	79,6	187,06		
23 II	61	25	12,4	320	31,0	99,2		287,3
24 I	81	40	16,5	285	66,0	188,1		
24 II	81	35	16,5	405	57,75	153,89		431,77
25 I	96	50	19,5	285	97,5	277,88		
25 II	82	25	16,7	485	41,75	202,49		347,65
26 I	87	40	17,7	205	70,8	145,14		
26 II	90,5	25	18,4	430	46,0	197,8		397,38
27 I	87	55	17,7	205	97,35	199,58		

Fortsetzung von Tabelle 3

Nr.d. Urin- probe	Extink- tion der BP-Kurve $\left[\begin{array}{c} \lambda \text{ max} \\ \times 100 \end{array} \right]$	Ver- dün- nungs- faktor	Hippur- säure	Urin- menge	Hippursäure je Urinprobe		Tages- menge Hippur- säure
			$[\mu\text{g/ml}]$	$[\text{ml}]$	$[\text{mg}\%]$	$[\text{mg}]_{\text{ges.}}$	$[\text{mg}]$
14 II	70,5	20	14,3	450	28,6	128,7	329,34
15 I	94,5	55	19,2	190	105,6	200,64	
15 II	86,5	25	17,6	485	41,0	198,85	319,81
16 I	82,5	40	16,8	180	67,2	120,96	
16 II	76	25	15,5	350	33,25	116,38	270,88
17 I	87	35	17,7	205	61,95	154,5	
17 II	72,5	70	14,7	355	102,90	165,3	564,0
18 I	88	60	17,9	185	107,40	198,70	
18 II	74	55	15,0	440	82,5	363,0	555,15
19 I	90	70	18,3	150	128,1	192,15	
19 II	78,5	55	16,0	420	88,0	369,6	713,04
20 I	79,5	80	16,2	265	129,6	343,44	

Tabelle 4: Diät-Versuch

Nr.d. Urin- probe	Extink- tion der BP-Kurve	Ver- dün- nungs- faktor	Hippur- säure	Urin- menge	Hippursäure je Urinprobe		Tages- menge Hippur- säure
	$\left[\begin{smallmatrix} \lambda \text{ max} \\ \times 100 \end{smallmatrix} \right]$		$[\mu\text{g/ml}]$	$[\text{ml}]$	$[\text{mg}\%]$	$[\text{mg}]_{\text{ges.}}$	$[\text{mg/die}]$
20 II	86	50	17,5	375	87,5	328,12	416,92
21 I	78,5	30	16,0	185	48,0	88,8	
21 II	88	22,5	17,9	410	40,28	165,15	223,32
22 I	77m5	15	15,8	210	27,7	58,17	
22 II	85,5	17,5	17,4	470	30,45	143,12	185,96
23 I	67	15	13,6	210	20,4	42,84	
----- Beginn der Diät-Werte -----							
23 II	74,5	15	15,1	475	22,65	107,59	150,34
24 I	75	12,5	15,2	225	19,0	42,75	
24 II	69	20	14,0	380	28,0	106,40	154,17
25 I	96,5	12,5	19,6	195	24,5	47,77	
25 II	73,5	15	14,9	480	22,35	107,28	151,87
26 I	85,5	12,5	17,4	205	21,75	44,59	
26 II	72,5	17,5	14,7	425	25,73	109,35	152,91
27 I	83,5	12,5	17,0	205	21,25	43,56	
27 II	88	15	17,9	390	26,85	104,72	154,53
28 I	79,5	15	16,2	205	24,3	49,81	
28 II	84	15	17,1	425	25,62	109,02	150,53
29 I	79,5	16,2	20,5	205	20,25	41,51	

Tabelle 5:

Versuch mit Chinasäure

Nr.d. Urin- probe	Extink- tion der BP-Kurve [λ max x 100]	Ver- dün- nungs- faktor	Hippur- säure [μ g/ml]	Urin- menge [ml]	Hippursäure je Urinprobe [mg%] [mg] ges.		Tages- menge Hippur- säure [mg/die]
am 29. Februar um 10.15 Uhr Einnahme von 1 x 0,5 g Chinasäure							
29 II	61	20	12,4	405	24,8	100,44	347,51
1 I	89	70	18,1	195	126,7	247,07	
1 II	77,5	37,5	15,8	415	59,25	245,89	292,87
2 I	82	12,5	16,7	225	20,88	46,98	
2 II	71,5	15	14,5	435	21,75	94,61	145,96
3 I	77,5	12,5	15,8	260	19,75	51,35	
3 II	78	15	15,9	410	23,85	97,79	150,45
4 I	78	12,5	15,9	265	19,87	52,66	
4 II	57	20	11,6	455	23,2	105,66	158,48
5 I	55	15	11,2	315	16,8	52,92	
5 II	66	17,5	13,4	450	23,45	105,53	148,53
6 I	78,5	12,5	16,0	215	20,0	43,0	
6 II	80	15	16,3	390	24,45	95,36	155,97
7 I	90	12,5	18,3	265	22,87	60,61	
----- Ende der Diät -----							
7 II	56	20	11,4	445	22,8	101,46	207,89
8 I	63,5	30	12,9	275	38,7	106,43	
8 II	64	55	13,0	420	71,5	300,3	413,76
9 I	60	60	12,2	155	73,2	113,46	

Ende der Versuchsreihe

Abb. 1 Leerversuch: Hippursäuremenge je Portion Urin

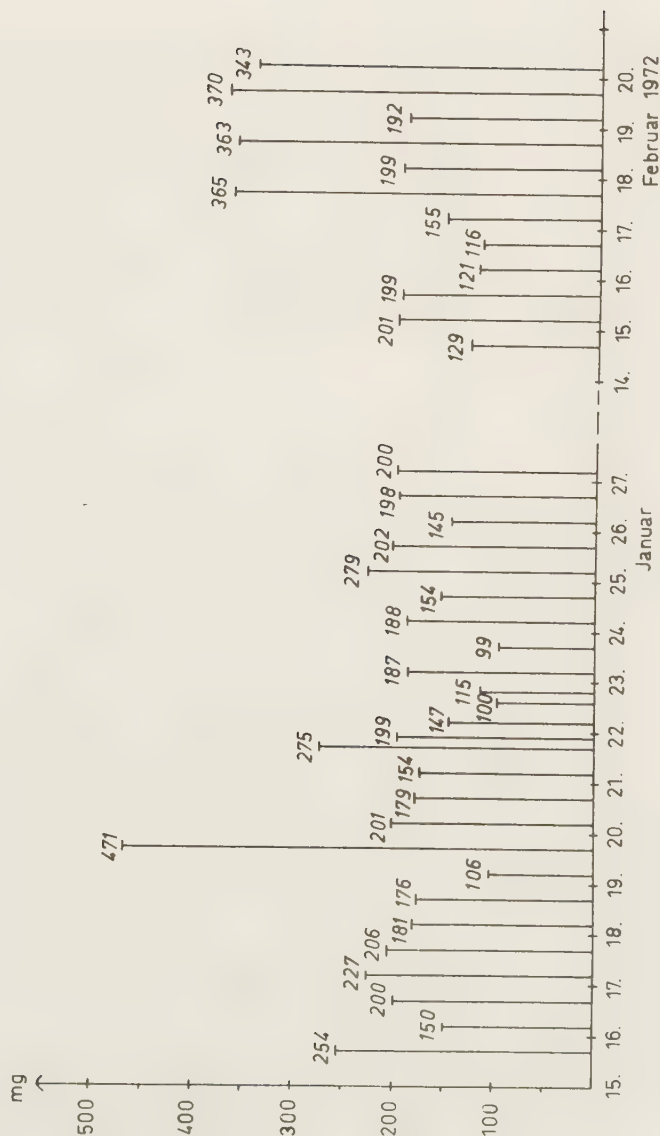


Abb. 2 Leerversuch: Hippursäuremenge je Portion Urin

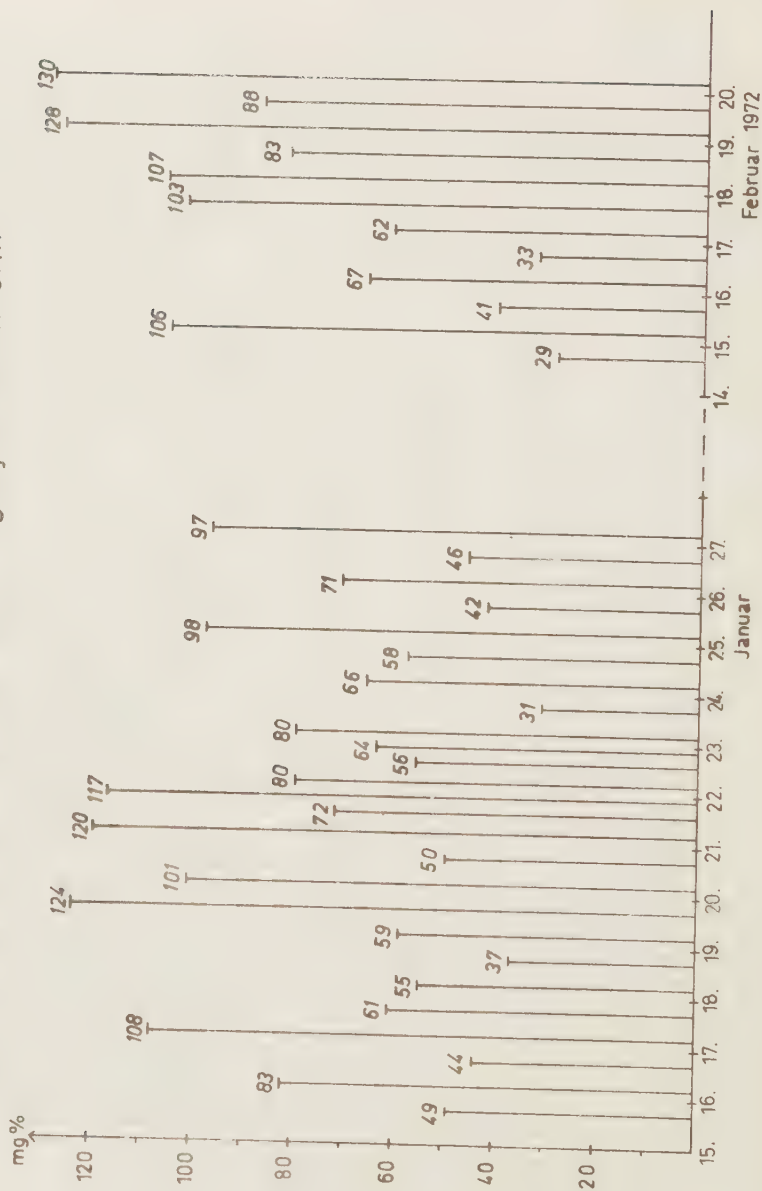


Abb. 3 Leerversuch: Hippursäuremenge je Tag

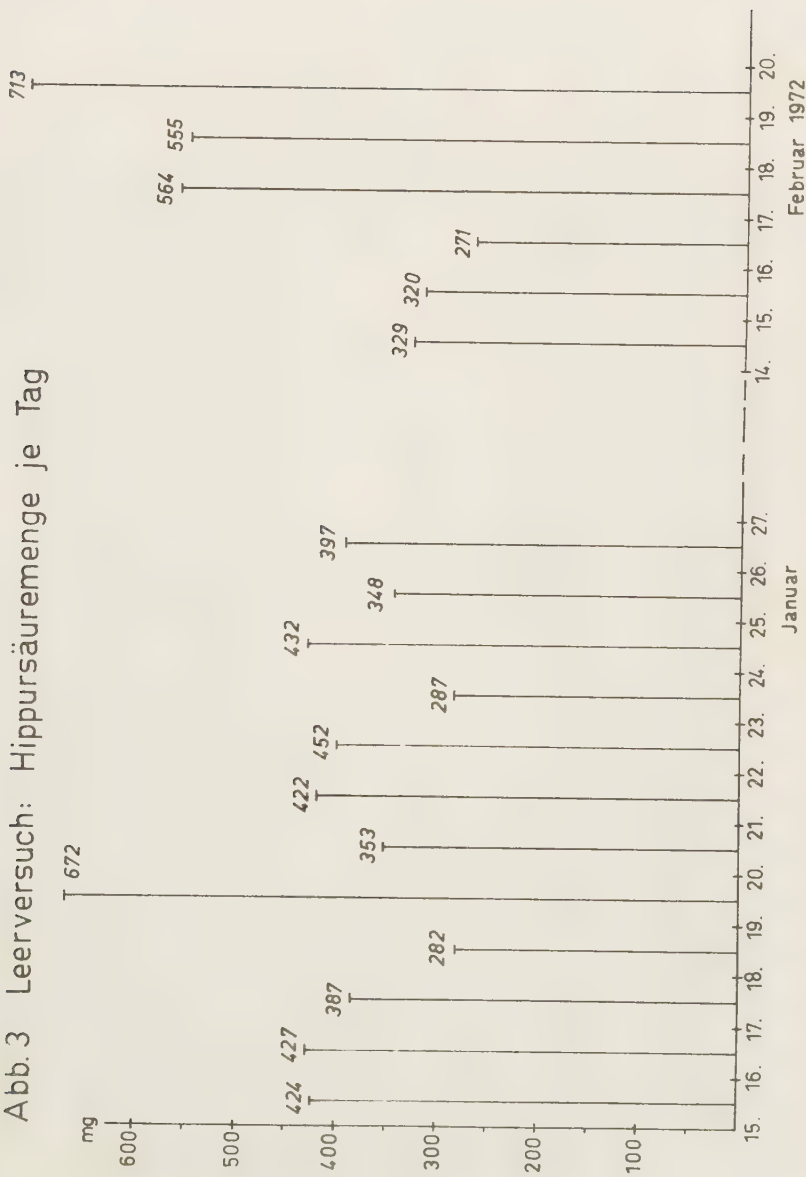


Abb. 4 Versuch mit Diät und mit Chinasäure:
Hippursäuremenge je Portion Urin



Abb. 5 Versuch mit Diät und mit Chinasäure:
Hippursäuremenge je Portion Urin

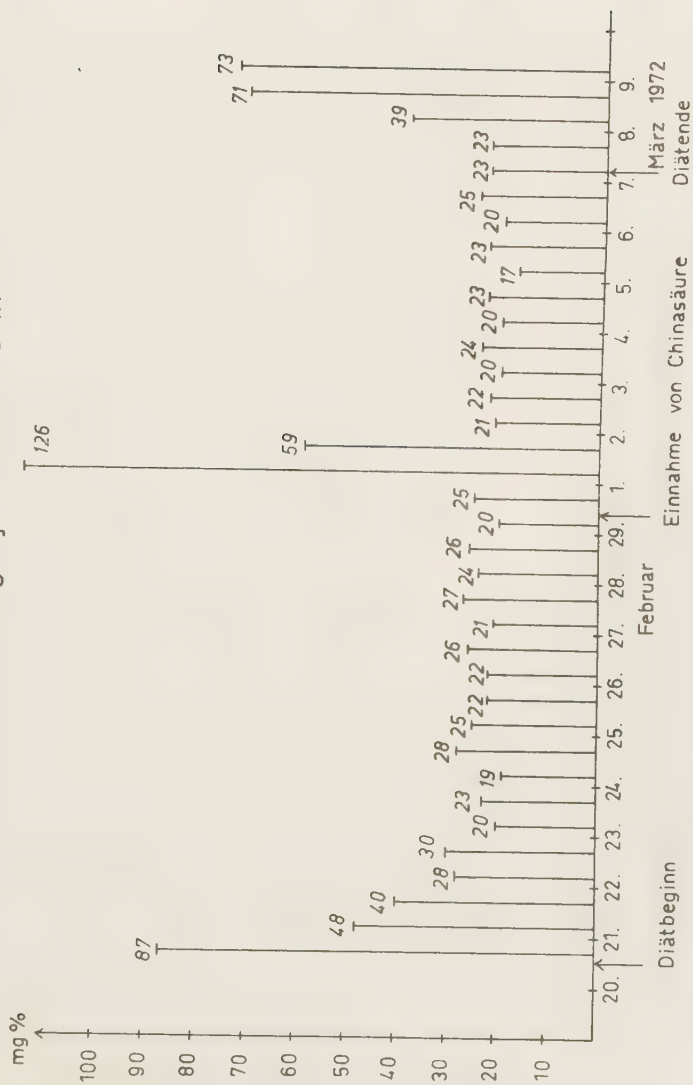
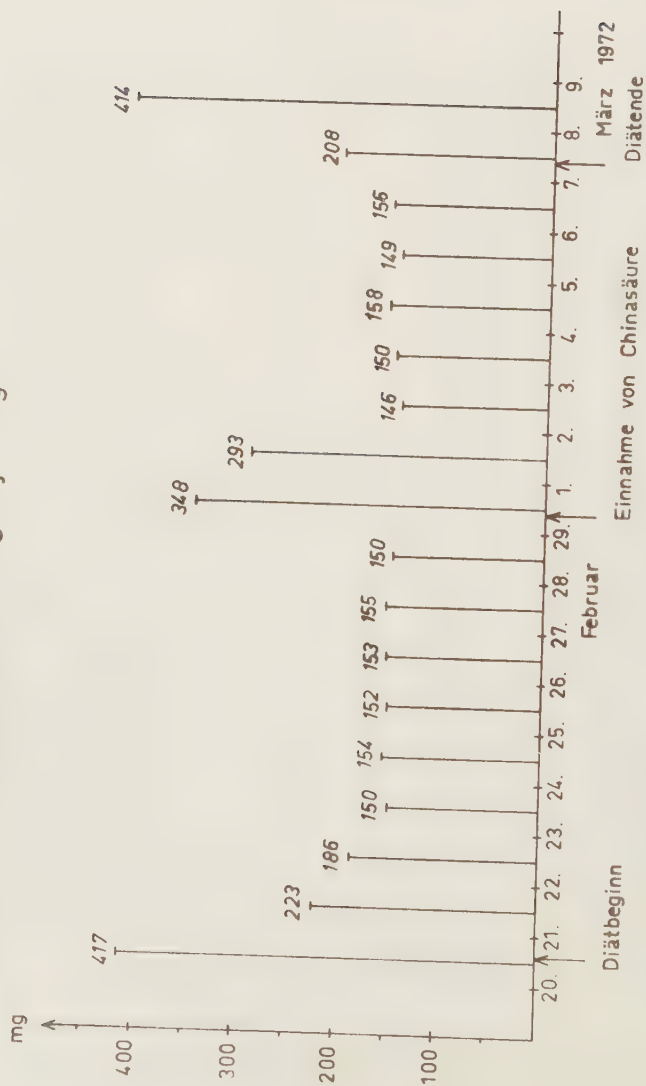


Abb. 6 Versuch mit Diät und mit Chinasäure:
Hippursäuremenge je Tag



5.2 Speiseplan für die Zeit vom 15. Januar bis 26. Januar
und vom 14. Februar bis zum 9. März 1972

Tag	Frühstück	Mittagessen	Abendessen
15.1.	1 Glas Kakao, 2 Toast, Mar- melade, Joghurt	Spinat, Kartoffeln Kaffee, Kuchen, 2 Äpfel, Zigaretten	2 Toast mit Schinken und Käse
16.1.	wie oben 1 Joghurt, 1 Ei	Steak, pommes frites, Schoko- lade, 1 Orange	2 Tee mit Zitrone, Käse, Schinken
17.1.	wie oben	Kotelett, Kartof- feln, Salat, Äpfel, 2 Kaffee	Obstsajt, 1 Orange, Zigaretten
18.1.	wie oben 1 Fruchtjoghurt	Spargelgemüse, Reis, 2 Kaffee	2 Tee mit Rum u. Zitrone, 2 Bier, Zigarett.
19.1	Kakao, Marme- lade	Ravioli, Salat, Äpfel, Zigaret- ten, 1 Bier	2 Tee mit Rum, 2 Sch. Kuchen, Orange, Käse- brote
20.1.	Milch, Marme- lade, 2 Toast	2 Kaffee, 2 Obstkuchen, Schokolade	1 Bier, 2 Toast mit Wurst und Käse
21.1.	wie oben	Bratwurst mit Wirsinggemüse, Kaffee	wie oben, Schnaps, 1 Orange
22.1.	wie oben	Pizza, Nudeln m- Hackfl., Rotwein Bier, Zigaretten	2 Gl. schw.Jo- hannisbeersaft Frischkäse, ger. Lachs
23.1.	2 Kaffee, Toast, Marme- lade	Kalbfleisch Thunfischsalat, 2 Kaffee, Bier	1 Fl. Bier, 2 Toast, Quark- speise mit Rosinen

Tag	Frühstück	Mittagessen	Abendessen
24.1.	Marmelade, Fruchtjoghurt	Leberkäse, Bohnen Kaffee, Mandarine	Tee m. Zitrone u. Rum, ger. Lachs, Käse u. Salami
25.1.	wie oben	Fleischpfanzel, Salat, Tee, Kaffee Quarkspeise	Milch, Wurst, Fruchtjoghurt
26.1.	wie oben	Leber, Salat, Ana- naskompott, Cola, Kaffee, Zigarett.	Tee, Joghurt, Wurst, Orange Apfel, Bier
14.2.	1 Glas Kakao, Fruchtjoghurt 2 Marmeladen- toast(Johann.)	Gulasch, Karotten- gemüse, Kaffee und Kuchen	Schinken-Käse- Toast (2), Bier Zigaretten
15.2.	wie oben, Erd- beermarmelade	Bohnen, Schweine- braten, Bier, Zigaretten	Frankf. Würst- chen, Sekt und 2 Äpfel
16.2.	wie oben, 1 Ei	Schweinekotelett, Salat, Tee m. Rum	Zig., Tee mit Zitrone, Oran- ge, Früchtejogh.
17.2.	Kaffee, Erdb.- Marmelade, Toast	2 Spiegeleier, Tee m. Rum und Zitrone	Tee m. Rum, Käse- brot, Zigarre, Orange
18.2.	Kakao, 2 Toast mit Marmelade	Gemüse, Tee, Zig. Obstkuchen, Oran- gensaft	Tee, Käsebrot, Orange, Ziga- retten
19.2.	wie oben	Reisfleisch, Salat, Früchte- joghurt, Kaffee u. Kuchen, Orange, Zigaretten	Schinken-Käse- Toast, Bier, Quarkspeise m. Rum u. Rosinen Schokolade

Beginn der "Diätkost", siehe unter 4.2.2

20.2.	1 Glas Milch, 2 Butters toast	Schweinefl., Frit. 1 w. Joghurt, 1 St. Sandkuchen, Selterswasser	Sprudel, Joghurt Käsetoast, keine Zigaretten mehr !
21.2.	wie oben	Eier m. Schinken, Kartoffeln, Was- ser, Joghurt	wie oben 1 St. Schokolade
22.2.	Milch, 2 Sem- meln m. Butter	Leberkäse mit Ei Brot, Wasser	Wasser, Käsebrot Milch
23.2.	wie oben	Schinken, Eier, Kartoffeln, Was- ser, Kuchen, Joghurt	Schinken-Eier- nudeln, Mineral- wasser, 1 Stück Schokolade
24.2.	wie oben	1/2 Huhn, pommes frites, Wasser	2 Semmeln, Käse Schinken, Jogh., Wasser, Schokol.
25.2.	1/8 l Milch, 2 Butters toast	Milchreis	Käse- Schinken- brot, Wasser, 1 St. Schokolade
26.2.	wie oben	Lammkotelett, Brot, Milch	Käse-Schinken- Toast, Wasser, Milch, Joghurt
27.2.	wie oben	Kalbssteak, Was- ser, Schokolade	wie oben, Schokolade
28.2.	wie oben	Schinken-Omelett, 1 Brezen, Wasser	3 Brezen, Jogh., Wasser, Milch
29.2.	wie oben	Kalbsbraten ohne Sauce, Nudeln, Kuchen, Milch	Käse- Schinken- Brot, 1/4 l Milch
1.3.	wie oben	Schweinekotelett, Brot, 1/2 l Milch Joghurt, Kuchen	Käse- Schinken- brot, Wasser, Quark

Tag	Frühstück	Mittagessen	Abendessen
2.3.	1 Semmel, sonst wie oben	Fleischpfanzel, Bratkartoffeln, Wasser	wie oben
3.3.	1/8 l Milch, 2 Buttertoast Joghurt	Spiegeleier, Bratkartoffeln, 1/4 l Milch	Schinken-Käse- Brot, Joghurt, Wasser
4.3.	wie oben, mit Schinkentost	Leber mit Nudeln, 1/8 l Wasser, Kuchen	Käse-Schinken- brot, 1/8l Milch Sahnequark
5.3.	wie oben Käsekuchen	Königinpastetchen, Steak m. Kroketten 1/8 l Milch	wie oben, statt Quark Joghurt
6.3.	wie oben, 1 Ei	Fleischküchle mit 1 Semmel, Wasser, Sandkuchen und Joghurt	wie oben

Ende der Diätkost

7.3.	2 Tasse Kaffee Marmelade, Fruchtjoghurt	Schweizer-Steak, Endiviensalat, Kaffee, Zigaretten	2 Käse-Schinken- brote, 2 Tee m. Rum und Zitrone Orange
8.3.	Nesquick, 3 Marmel	Kotelett, Salat, Mayonn.-Salat, Kaffee, Obstkuchen	Bier, Zigaret- ten, sonst wie oben

6. Diskussion

6.1 Leerversuch

Den Kliniker soll die Messung der Hippursäureausscheidung im menschlichen Urin in die Lage versetzen, eine Aussage über das Entgiftungsverhalten von künstlich zugeführter Benzoesäure durch Leber und Niere zu treffen. Verminderte Ausscheidungswerte des normalen Stoffwechselproduktes Hippursäure können bereits frühzeitig Leber- und Nierenschäden verdeutlichen, ohne daß bereits klinische Symptome vorliegen müssen.

In den verschiedenen Veröffentlichungen werden jedoch hinsichtlich der unter normalen Ernährungsbedingungen ausgeschiedenen Mengen Hippursäure sehr unterschiedliche Angaben gemacht. Die Angaben schwanken zwischen 0,1 und 2,5 g Hippursäure pro Tag.

Mit der vorliegenden Arbeit sollte zunächst die Hippursäureausscheidung bei der Versuchsperson eruiert werden.

Dabei wurden folgende Ergebnisse gemessen:

Hippursäuremenge, die bei normaler Ernährung mit einer Portion Urin ausgeschieden wurde :

niedrigster Wert

99,2 mg

höchster Wert

474,21 mg

Unter normalen Ernährungsbedingungen war zwischen niedrigstem und höchstem Wert eine Steigerung um das knapp Fünffache festzustellen. Die untere Grenze der Hippursäureausscheidung je Portion Urin lag bei knapp 100 mg. Die Schwankungsbreite von 99,2 bis 474,21 mg Hippursäure je Urinausscheidung, und von 282,17 bis 713,0 mg für die Tagesausscheidung darf als physiologisch angesehen werden.

Der Durchschnittswert der ausgeschiedenen Hippursäure pro Tag betrug unter normalen Ernährungsbedingungen 421,39 mg/die.

In den 18 Tagen der Versuchsreihe lag die, am Abend ausgeschiedene Hippursäuremenge an 11 Tagen über, an 7 Tagen unter den am Morgen ausgeschiedenen Mengen Hippursäure. Ein Tag-Nacht-Rhythmus kann daher nicht mit Sicherheit bestätigt werden.

6.2 Diätversuch

Während unter normalen Ernährungsbedingungen zwischen niedrigster und höchster Hippursäuremenge, die mit einer Portion Urin ausgeschieden wurde, eine knapp fünf-fache Steigerung gemessen wurde, war unter Diätbedingungen nur eine zweieinhalbfache Steigerung festzustellen:

niedrigster Wert

41,41 mg

höchster Wert

109,35 mg

Bei den Tageswerten ist die Schwankungsbreite weitaus geringer:

niedrigster Wert

145,51 mg

höchster Wert

155,97 mg

Der Durchschnittswert beträgt 152,15 mg/die. Die Abweichung davon beträgt also nur maximal $\pm 4\%$.

Durch die Einhaltung des exakt geführten Speiseplanes (siehe unter 3.3.2) in der Zeit vor, während und nach der Einnahme von Chinasäure wurde ein nahezu konstanter Hippursäurespiegel im Tagesurin erreicht.

Konnte unter normalen Ernährungsbedingungen kein Tag-Nacht-Rhythmus in der Hippursäureausscheidung bestätigt

werden, so zeigte sich an den 11 Tagen, an denen "Diätwerte" erreicht wurden, daß im Abendurin - gesammelt vor dem Abendessen - die weitaus höheren Werte gemessen wurden als im Morgenurin. Ein Tag-Nacht-Rhythmus war also nach dem Ausschließen chinasäurehaltiger Kostbestandteile feststellbar.

6.3 Versuch mit Chinasäure

Als nach mehreren Tagen die Hippursäureausscheidung bei der Versuchsperson einen relativ konstanten, niedrigen Wert = Diätwert erreicht hatte, wurde 0,5 g chemisch reine Chinasäure in einer Gelatine kapsel eingenommen.

Die Diät wurde auch in den darauffolgenden Tagen beibehalten, um eine genaue Aussage über eine Beeinflussung durch Chinasäure machen zu können. Dabei ergab sich, daß bereits nach 24 Stunden die Hippursäuremenge im Urin um mehr als das Doppelte anstieg. Nach 48 Stunden wurde noch einmal knapp doppelt soviel Hippursäure ausgeschieden wie der Tagesmittelwert.

Im einzelnen wurde gemessen:

24 Stunden nach der Einnahme:	347,51 mg
48 Stunden nach der Einnahme:	<u>292,87 mg</u>
zusammen:	640,38 mg Hippursäure

52 Stunden nach der Einnahme reiner Chinasäure war faktisch kein erhöhter Hippursäurespiegel im Urin mehr feststellbar.

Nach Abzug der unter physiologischen Bedingungen ausgeschiedenen Hippursäuremenge ($= 2 \times$ Tagesmittelwert von 152,15 mg Hippursäure) ergab sich eine "Extra"-Hippursäuremenge von 336,08 mg.

Wenn man von der theoretisch errechneten Hippursäuremenge bei 100 %iger Umwandlung von Chinasäure in Hippursäure ausgeht, dann müßten aus 500 mg Chinasäure 466 mg Hippursäure entstehen. Nach der Einnahme von 500 mg Chinasäure wurden jedoch nur 336,08 mg Hippursäure wiedergefunden, das 72,1 % der errechneten Menge an Hippursäure entspricht.

ADAMSON und Mitarb. (1970) fanden nach Untersuchungen an drei Versuchspersonen nach 24 Stunden 62 - 67 % aromatisierte Chinasäure als Hippursäure im Urin wieder. Ihre Dosis lag bei 75 - 90 mg/kg Körpergewicht der Versuchspersonen. QUICK (1931) berichtete von einer verlängerten Ausscheidungsrate für Hippursäure nach der Einnahme von Chinasäure gegenüber der Einnahme einer korrespondierenden Menge Benzoessäure. BEER und Mitarb. (1951) bestätigten ebenfalls dieses Verhalten. Letztere fanden in ihren

Versuchen an nur 2 Versuchspersonen - ohne genaue Untersuchungen über die Menge physiologisch gebildeter Hippursäure bei jenen Probanden - 43 - 77 % als Hippursäure wieder; 24 Stunden nach der Einnahme von 6,0 g reiner Chinasäure. COTRAN und Mitarb. (1960) fanden im Urin dreier Freiwilliger nach der Einnahme von je 6 g Chinasäure ungefähr 70 % als Hippursäure wieder.

Der Vergleich mit den Angaben der oben angeführten Verfasser ergibt keinen Widerspruch zu den, von mir gemachten Angaben.

7. Zusammenfassung

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurde aus den Dissertationen von KADELBURG (1971) und PIECHOTKA (in Vorbereitung) das Wesentliche aus der Literatur über die Hippursäure zusammengestellt. Daraus ergab sich auch die Problemstellung dieser Arbeit:

Bestimmung der Normalwerte der Hippursäureausscheidung unter normalen Ernährungsbedingungen, anschließend bei Diät und schließlich nach der Einnahme eines Pharmakons unter Diätbedingungen, in diesem Falle reiner Chinasäure.

Im folgenden sind die gefundenen Werte den Literaturangaben gegenübergestellt:

Unter normalen Ernährungsbedingungen

Tagesmittelwert:	0,421 g
(- 0,7 g LANG und LEHNARTZ	1953)
(- 0,392 g VAN SUMERE u. Mitarb.	1969)

Maximalausscheidung/die:	0,713 g
--------------------------	---------

Minimalausscheidung/die:	0,282 g
--------------------------	---------

Unter Diätbedingungen

Tagesmittelwert:	0,152 g
------------------	---------

Maximalausscheidung:	0,156 g
----------------------	---------

Minimalausscheidung:	0,146 g
----------------------	---------

Ein Tag-Nacht-Rhythmus konnte hier unter Diätbedingungen festgestellt werden und bestätigt die These von GEORGI (1950).

Einfluß von Chinasäure auf die Hippursäureausscheidung

Nach der Einnahme von 0,5 g Chinasäure (entspricht einer Dosis von 7,2 mg/kg Körpergewicht) konnten im Urin der Versuchsperson eine um 0,366 g vermehrte Menge an Hippursäure, entsprechend 72,1 % der vorausberechneten Menge von 0,466 g Hippursäure wiedergefunden werden. Dieser gefundene Wert steht in Einklang mit den Angaben von ADAMSON und Mitarb. (1970), BEER, DICKENS und PEARSON (1951) und COTRAN und Mitarb. (1960) und bestätigt deren Angaben erneut.

Abschließend sei nochmals darauf hingewiesen, daß entgegen den Aussagen von G. SCHMIDT (1956) und WALZ (1954) in den 36 Tagen der Versuchsreihe dieser vorliegenden Arbeit in frischem, angesäuertem Urin keine Spuren von ausgeschiedener Benzoesäure gefunden wurde.

8. Literaturverzeichnis
=====

1. ADAMSON, R.H., J.W. BRIDGES, M.E. EVANS,
R.T. WILLIAMS:
Species differences in the aromatization of
quinic acid in vivo and the role of GUT-bacteria.
Biochem. J. 116, 437 (1970)
2. ALMQUIST, H.J.:
Principles of amino acid balance.
Arch. Biochem. 46, 250 (1953)
3. ANONYMUS, A.:
Documenta Geigy - Wissenschaftliche Tabellen.
7. Auflage
Pharma, Basel 1968
4. ASATOOR, A.M.:
Aromatization of quinic acid and shikimic acid by
bacteria and the production of urinary hippurate.
Biochem. Biophys. Acta 100, 280 (1965)
5. BEER, C.T., F. DICKENS, J. PEARSON:
The aromatization of hydrogenated derivatives
of benzoic acid in animal tissues.
Biochem. J. 48, 222 (1951)
6. BEILSTEIN
Handbuch der Organischen Chemie.
Band X, 535 (1927), Band X E I, 270 (1932), Band X
E II, 377 (1949), Band X E III, 3. Teil, 2407 (1971)
Springer Verlag, Berlin

7. BERNHARD, K., J.P. VUILLEUMIER, G. BRUBACHER:
Zur Frage der Entstehung der Benzoesäure im
Tierkörper.
Helv. Chimica Acta XXXVIII, 1438 (1955)
8. BODEL, Ph.T., R. COTRAN, E.H.KASS:
Cranberry juice and the bacterial action of
hippuric acid.
J. Lab. Clin. Med. 54, 881 (1959)
9. BÖHMER, A., A. JUCKENACK, J. TILLMANS:
Handbuch der Lebensmittelchemie.
I. "Allgemeine Bestandteile der Lebensmittel"
Springer Verlag, Berlin 1933
10. BOOTH, A.N., O.H. EMERSON, M.S. MASRI, F. DEEDS:
The fate of benzoic acid in various species.
Biochem. J. 118, 47 (1970)
12. CAMIEN, M.N., A.V. FOWLER, M.S. DUNN:
Determination of apparent hippuric acid and
free glycine in urine by microbiological essay.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 102, 104 (1959)
13. COHEN, P.P., R.W. Mc GILVER:
The formation of p-aminohippuric acid by
rat liver slices.
J. Biol. Chem. 166, 261 (1946)
14. COTRAN, R., M.I. KENDRICK, E.H. KASS:
Role of intestinal bacteria in aromatization
of quinic acid in man and guinea pig.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 104, 424 (1960)

15. DERACHE, R., J. GOURDON:
Métabolisme d'un conservateur alimentaire:
l'acide parahydroxybenzoïque et ses esters.
Food. Cosmet. Toxic. 1, 189 (1963)
16. DESPOPOULOS, A.:
Congruence of excretory function in liver
and kidney: hippurates.
Amer. J. Physiol. 210, 760 (1966)
17. DOERFFEL, K.:
Beurteilung von Analysenverfahren und
-ergebnissen.
Springer Verlag, Berlin 1965
18. FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ:
Physiologische Chemie "Ein Lehr- und Handbuch
für Ärzte, Biologen und Chemiker".
Band 1 "Die Stoffe".
Springer, Berlin-Göttingen-New York 1951
19. FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ:
Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 1a
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1954
20. FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ:
Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 1b
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1954
21. FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ:
Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 2a
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956

22. FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ:
Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 2b
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957
23. FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ:
Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 2d
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1966
24. FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ:
Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 2d
Springer, Berlin - Göttingen - New York 1966
25. GARFINKEL, D., A. LAJTHA:
A metabolic inhomogeneity of glycine in vivo.
J. Biol. Chem. 238, 2429 (1963)
26. GEHE:
Gehes Codex der pharmazeutischen Spezialpräparate.
VI. Auflage.
Schwarzeck-Verlag, Dresden 1933
27. GEHE:
Gehes Codex der pharmazeutischen Spezialpräparate.
IX. Auflage.
Schwarzeck-Verlag, München 1960
28. GEORGI, F.:
Konstitutionspathologische Probleme bei endogenen
Psychosen.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 185, 603 (1969)

29. HALIMANN, L.:
Klinische Chemie und Mikroskopie.
10. Auflage
Thieme, Stuttgart 1966
30. HELLWIG, B.:
Moderne Heilmittel.
Wissenschaftl. Verlag, Stuttgart 1961
31. IKEDA, M., H. OHTSUJI:
Hippuric acid, phenol and trichloroacetic acid
levels in urine of Japanese subjects with no
known exposure of organic solvents.
Brit. J. Industr. Med. 26, 162 (1969)
32. IPPEN, H.:
Index-Pharmacorum.
Thieme, Stuttgart 1968
33. JOHANNSEN, W.H., S.H. FRIEDMANN, E.I. FELDMANN,
A. NEGRETE:
A re-examination of hippuric acid-anxiety
relationship.
Psychosom. Med. 24, 569 (1962)
34. KADELBURG, I.:
Die Hippursäureausscheidung im Urin.
Dissertation Erlangen 1971
35. KARRER, W.:
Konstitution und Vorkommen der organischen
Pflanzenstoffe. Chem. Reihe Band 12.
Birkheimer Verlag, Basel 1958

36. LA DOU, J., G.L. EILMAN, E. CALLAWAY,
I.F. EDMINSTER, R.L. CHRISTENSEN:
Correlates of manifest anxiety.
J. Psychosom. Res. 6, 41 (1962)
37. LANG, K.:
Verträglichkeit der Benzoesäure.
Zschr. Lebensmittelunters. Forsch. 112, 394 (1960)
38. LANG, K., E. LEHNARTZ:
Hoppe-Seyler/Thierfelder's Handbuch der physiolo-
gischen und pathologisch-chemischen Analyse.
V. "Untersuchungen der Organe, Körperflüssig-
keiten und Ausscheidungen".
10. Auflage
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1953
39. LOWE, G., A. WILLIAMS:
Papain catalysed hydrolysis of some hippuric
esters.
Biochem. J. 96, 199 (1965)
40. MØLLER, K.O.:
Pharmakologie.
4. Auflage
Benno Schwabe & Co., Basel/Stuttgart 1961
41. PAGNOTTO, L.D., L.M. LIEBERMAN:
Urinary hippuric acid excretion as an index
of toluene exposure.
Amer. Industr. Hyg. Ass. J. 28, 129 (1967)

42. PERSKY, H., R.R. GRINKER, I.A. MIRSKY:
The excretion of hippuric acid in subjects
with free anxiety.
J. Clin. Invest. 29, 110 (1950)

43. PIECHOTKA, R.:
Zur Hippursäureausscheidung nach Miltaun^R.
Dissertation Erlangen in Vorbereitung

44. QUICK, A.J.:
Synthesis of hippuric acid: new test of
liver function.
Amer. J. Med. Sci. 185, 630 (1933)

45. QUICK, A.J.:
The conjugation of benzoic acid in man.
J. Biol. Chem. 92, 65, 71 (1931)

46. RAUEN, H.M.:
Biochemisches Taschenbuch.
Springer, Münster 1956

47. RÖMPF, H.:
Chemie Lexikon.
6. Auflage
Franckh'sche Verlagsbuchhandlg., Stuttgart 1966

48. SCHACHTER, D.:
The chemical estimation of acyl glucuronides
and its application to studies on the metabolism
of benzoate and salicylate in man.
J. Clin. Invest. 36, 297 (1957)

49. SCHANKER, L.A., D.J. TOCCO, B.B. BRODIE,
C.A.M. HOGGEN:
Absorption of drugs from the rat small intestine.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 123, 81 (1958)
50. SCHMIDT, G.:
Vorkommen und Ausscheidung von α -Äthyl- α -
oxybuttersäure nach Adalinalaufnahme.
Arch. Exper. Path. Pharmacol. 229, 67 (1956)
51. STROHMEYER, G., V. KLINGMÜLLER:
Über Kopplungsprodukte aus Glutaminsäure,
Glutamin, Asparagin und aromatischen
Carbonsäuren.
Clin. Chim. Acta 9, 285 (1964)
52. STRUWE, F.E.:
Untersuchungen an Schizophrenen mit der kom-
binierten Hippursäureprobe und Serumlabilitäts-
reaktionen.
Schriftenreihe LKH, Schleswig-Stadtfeld 2, 1 (1953)
53. STRUWE, F.E.:
Benzoesäureentgiftung bei Schizophrenie.
Nervenarzt 27, 25 (1956)
54. TOMPSETT, S.L.:
Polyhydroxy (catecholic) phenolic acids-
studies of their metabolism in man.
J. Pharmacol. 13, 115 (1961)

55. VAN SUMERE, C.F., H. TEUCHY, H. PE,
R. VERBEKE, J. BEKAERT:
Quantitative investigation on the hippuric
acid in healthy and diseased individuals.
Clin. Chim. Acta 26, 85 (1969)
56. VOGEL, G., J. STOECKERT; U. TERVOOREN:
Hemmung renal tubulärer Substanztransporte
durch Diuretika.
Naunyn Schmiedebergs Arch.Pharm.Exp.Path. 255, 245 (1966)
57. VOLLGRAFF, G.:
Entgiftungs- und Ausscheidungskapazität ver-
schiedener Formen der multiplen Sklerose im
kombinierten Hippursäuretest.
Psychiat. Neurol. 154, 50 (1967)
58. WALZ, K.E.:
Beitrag zur Frage der Ausscheidung und des
Nachweises von Adalin im Harn.
Dissertation Erlangen 1954
59. WEBB, R.E., E. SHAH, E.L.R. STOCKSTAD:
Effect of folic acid and vitamin B₁₂ on
excretion of hippuric acid and formimino-
glutamic acid.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 121, 19 (1967)
60. WEISS, G.:
Diagnostische Bewertung von Laborbefunden.
J.F. Lehmann, München 1970

61. WILLIAMS, R.T.:
Detoxication Mechanism.
2. Auflage
Chapmann & Hall LTD, London 1959
62. ZIENER, H.:
Untersuchungen zur Frage der Ausscheidung von
Hippursäure und Benzoesäure im menschlichen
Harn.
Dissertation Erlangen 1972

Lebenslauf

Am 24. April 1946 wurde ich mit meinem Zwillingsbruder Hartmut als Sohn des Schreinermeisters i.R. Anton Bücherl und seiner Ehefrau Elfriede, geborene Kießling, geboren.

Im Oktober 1952 wurde ich in die Volksschule an der Rotbuchenstraße in München eingeschult und wechselte nach vier Grundschuljahren 1956 in das Neue Realgymnasium in München über. Ich absolvierte dort alle neun Klassen und legte im Juni 1965 die Reifeprüfung ab.

Aufgrund des Musterungsbescheides verpflichtete ich mich am 1.10.1965 zum Freiwilligen-Dienst bei der Bundeswehr. Am 30.9.1967 endete meine zweijährige Dienstzeit mit der Entlassung als Fähnrich d.R..

Im Wintersemester 1967/68 nahm ich das Studium der Elektrotechnik an der Technischen Hochschule in München auf. Nachdem ich meine Zulassung erhalten hatte, begann ich im Sommersemester 1968 das Studium der Zahnheilkunde in Erlangen. Im Sommer 1970 bestand ich an der Universität Erlangen-Nürnberg die Zahnärztliche Vorprüfung. Im Frühjahr 1973 legte ich nach fünf Klinischen Semestern die Zahnärztliche Prüfung ab.

Herrn Professor Dr. Dr. E. Weinig danke ich für die Arbeitsmöglichkeit in seinem Institut, für Ratschläge bei der Abfassung der Arbeit und die Übernahme des Korreferates.

Sehr herzlich möchte ich mich bei Frau Professor Dr. Dr. Geldmacher-v.Mallinckrodt bedanken für die Überlassung des Themas, die zahlreichen guten Ratschläge, ihr freundliches Entgegenkommen und die überaus große Hilfsbereitschaft.

